Aus der Medizinischen und Nervenklinik
der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. E. Grafe.

Experimentelle Untersuchungen über das Sanarelli - Shwartzman - Hangersche Phänomen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Bayrischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg

vorgelegt von
Johann Starkmann
aus Würzburg

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i. W.
1939

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Horster.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Wurzburg.

Im Jahre 1924 berichtete Sanarelli über Ergebnisse experimenteller Choleruntersuchungen an Kaninchen. Für die vorliegende Arbeit ist von besonderem Interesse, daß eine nicht tödliche intravenöse Choleravibrioneninjektion bei Kaninchen zum Tode führen kann, indem — nach Annahme Sanarellis — entweder die Virulenz gewöhnlicher Mikroben (Kolibazillen) plötzlich ansteigt oder ihre Ausbreitung rasch zunimmt oder eine anaphylaktische Krise erfolgt, die dadurch zustande kommen könnte, daß der Organismus durch Herdinfektion (Leber, Lunge usw.) sensibilisiert ist und die Vibrioneninjektion gleichsam als Erfolgsinjektion mit einem „Gruppenantigen" wirkt. Bei älteren Kaninchen kommt diese anaphylaktische Reaktion manchmal erst einige Tage nach der intravenösen nichttödlichen Injektion von Vibrionen zustande. Kaninchen sind sehr empfindlich gegenüber der i. v. Injektion von Kolibazillenfiltrat, welche eine akute oder chronische Enteritis verursacht. 1—2 ccm werden im allgemeinen gut vertragen. Spritzt man 24 Stunden nach einer nicht tödlichen i. v. Injektion von Choleravibrionen eine kleine Menge Kolifiltrat i. v., so tritt eine sehr heftige, vermutlich anaphylaktische Reaktion ein, die entweder sofort oder nach einigen Stunden zum Tode führt. Abgetötete Vibrionenkulturen „sensibilisieren" nicht. Man findet meist eine Enteritis mit reichlich dünnflüssigem Stuhl, akute Nephritis und manchmal Lungenasphyxie.

Einige Jahre nach dieser Mitteilung Sanarellis begann Gregor Shwartzman mit der Veröffentlichung experimenteller Untersuchungsergebnisse ähnlicher Art. Dieser Autor fand, daß Kaninchen, denen er in die Haut Bakterienfiltrat eingespritzt hatte, auf eine später erfolgende i. v. Injektion des gleichen oder eines anderen Bakterienfiltrates mit Blutungen und schließlich Nekrosebildung an der vorher präparierten Hautstelle reagierten. Als wirksam erwiesen sich Filtrate von Typhus, Paratyphus, Ruhr, Kolibazillen, Streptokokken, Pneumokokken, Meningokokken u. a. (Plaut gewann auch aus Pallidakulturen geeignetes Material). Die besten Ergebnisse erzielte Shwartzman, wenn die i. v. Injektion 24 Stunden nach der kutanen Präparierung erfolgte. Die Hautveränderungen erreichten ihren Höhepunkt im allgemeinen 4—6

Stunden nach der i. v. Erfolgsinjektion. Die i. c. Einverleibung des Bakterienfiltrates führt meistens zu einer leichten entzündlichen Schwellung mit Erythem. Mitunter zeigt sich ein geringes Ödem (Gratia und Linz). Zwischen der Intensität dieser Primärreaktion und der hämorrhagischen Hautreaktion besteht — nach Angabe Shwartzmans — keine direkte Beziehung. Durch spezifisches Immunserum kann die Filtratwirkung neutralisiert werden. Es war nun besonders interessant, daß die gleichartigen Hautreaktionen erzielt werden konnten, wenn bei sensibilisierten Tieren die Haut mit Filtrat präpariert wurde und 24 Stunden später das zur Sensibilisierung benutzte Antigen i. v. nachgespritzt wurde.

Das gleiche Phänomen an der präparierten Hautstelle konnte auch bei passiver Sensibilisierung des Tieres und nachfolgender i. v. Erfolgsinjektion des homologen Antigens ausgelöst werden. Das heißt also: durch Ablauf einer Antigen-Antikörperreaktion wird eine vorher mit Bakterienfiltrat präparierte Hautstelle in der gleichen Weise beeinflußt, wie wenn irgendein Bakterienfiltrat i. v. nachgespritzt worden wäre. Die i. v. Injektion eines in vitro hergestellten Antigen-Antikörperpräzipitates hat die gleiche Wirkung. Diese letzteren Versuche wurden unter anderem bestätigt von Plaut und von Gratia und Linz. Die letztgenannten haben weitere umfangreiche Untersuchungen zur Klärung des Phänomens angestellt. Sie fanden, daß mit Rizinusöl, wie auch durch Infektionen (Milzbrand, Kuhpockenvaccine) die Haut so präpariert werden kann, daß einer späteren i. v. Bakterienfiltratinjektion hämorrhagische Nekrosen an der betreffenden Hautstelle folgen. Bei experimentell gesetzten generalisierenden Viruserkrankungen konnten Hämorrhagien in Lymphdrüsen und an inneren Organen beobachtet werden. Bordet fand in Übereinstimmung hiermit Auftreten von Blutungen in der Bauchhöhle und in peritonealen Drüsen, wenn Meerschweinchen, welche vor 2—3 Wochen mit B.C.G. geimpft waren, lebende oder tote Kolibazillen bzw. Filtrat i. p. eingespritzt wurden. Auch mit Agar läßt sich das Phänomen auslösen (siehe Apitz!). Bei Meerschweinchensarkom führten i. v. Bakterienfiltratinjektionen zu Blutungen in das Tumorgewebe. Diese Beobachtungen wurden von Shwartzman beim übertragbaren Mäusesarkom und von Apitz am Impfsarkom der Maus bestätigt. Ferner ließ sich zeigen, daß das Saranelli-Shwartzman-Hangersche Phänomen (S.S.H.-Ph.) auch bei Meerschweinchen erzeugt werden kann, allerdings nicht so regelmäßig und so intensiv, wie bei Kaninchen. Nach Ablauf eines typischen S.S.H.-Ph. konnte ein spezifischer anaphylaktischer Schock bei vorher überempfindlich gemachten Tieren nicht mehr ausgelöst werden.

In der Folgezeit wurde ermittelt (Alechinsky), daß nicht nur durch i. c. Injektion, sondern auch von der Blutbahn aus die Haut präpariert werden kann bei folgender Versuchsanordnung: In die Randvene einer abgeklemmten Ohrpartie wurde Bakterienfiltrat eingespritzt. Nach 6 Stunden wurde die Klemme abgenommen und die i. v., i. m. oder i. p. Erfolgsinjektion vorgenommen. Innerhalb 24 Stunden traten an der abgeklemmten Ohrpartie Blutungen auf. Das präparierende Filtrat muß demnach für einige Zeit in einem bestimmten Gefäßbezirk fixiert werden, damit die Erfolgsinjektion wirksam werden kann. Shwartzman selbst erhielt derartige Ergebnisse nur, wenn er auf das abgeklemmte Ohr Hitze einwirken ließ.

Fast gleichzeitig mit Shwartzman berichtete Hanger über ähnliche Untersuchungen: injizierte er Kaninchen i. c. Lepiseptikumfiltrat, so entstand eine akute entzündliche Reaktion, welche Hanger als eine („gruppenspezifische") allergische Reaktion auffaßte (siehe Sanarelli!). Spritzte er nun dasselbe Filtrat einige Zeit nachher i. v., so traten an der vorbehandelten Hautstelle Blutungen und Gewebszerfall ein. Im Gegensatz zu Shwartzman betonte Hanger, daß die Stärke dieser Primärreaktion (= allergische Reaktion) ausschlaggebend sei für die Intensität der durch i. v. Filtratinjektion verursachten hämorrhagischen Reaktion.

Es wäre durchaus gerechtfertigt, die vorstehend angeführten Beobachtungen bezüglich der hämorrhagischen Reaktion als Sananelli - Shwartzman - Hangersches Phänomen zu bezeichnen (S.S.H.-Ph.).

Späterhin versuchte Apitz das Wesen der hämorrhagischen Hautreaktion zu klären. Er kam zu der Auffassung, daß es sich bei der Filtratwirkung nicht um eine primäre Toxizität und bei den hämorrhagischen Vorgängen nicht um anaphylaktische Vorgänge handeln könne. Er nahm an, daß bei der Shwartzmanschen Versuchsanordnung ein „Reaktionskörper" im Blute entstünde, der an dem unspezifisch und nur vorübergehend umgestimmten Gewebe infolge einer hyperergischen Entzündung die Sekundärreaktion auslöse.

In der Folgezeit hat man versucht, die beschriebenen Hautreaktionen an anderen Geweben, insbesondere an inneren Organen hervorzurufen. Karsner und Mitarbeiter spritzten Filtrat in die Submucosa der Magenwand und nahmen 24 Stunden später die i. v. Erfolgsinjektion vor. Etwa 24 Stunden danach (an der Haut 4—5 Stunden) traten Veränderungen in der Magenwand wie beim typischen S.S.H.-Ph. ein. Magengeschwüre wurden nicht beobachtet. Shwartzman erwähnt, daß sein Mitarbeiter Klemperer positive

Ergebnisse bei Versuchen an der Niere und der Trachea erhalten hätte. Eine diesbezügliche Veröffentlichung ist uns nicht auffindbar gewesen. Er selbst scheint an der Leber positive Ergebnisse erzielt zu haben. Moritz und Mitarbeiter konnten das Phänomen an der Synovia des Kniegelenks hervorrufen. An der Pleura und am Peritoneum blieben die Versuche negativ. Groß mißlangen Untersuchungen an Augen, Lungen und Gelenken. Bock spritzte die präparierende Dosis intrazerebral und die Erfolgsinjektion i. v. Schwere Lähmungen und Tod waren die Folge. Zerebrale Blutungen wurden aber nicht beobachtet.

Bordet stellte bei tuberkulösen Kaninchen die Hauttuberkulinreaktion an und sah an dieser Stelle nach i. v. Bakterienfiltratinjektion Hämorrhagien auftreten. Bei Kaninchen mit chronischer Pasteurellose stellte Hanger einen Hauttest mit einem spezifischen Filtrat an. Die spezifisch allergische Hautreaktion wurde hämorrhagisch, wenn nach 24 Stunden das gleiche Filtrat i. v. gespritzt wurde. Hier sei auf eine Mitteilung Michelazzis verwiesen, daß eine interkurrente Staphylokokkeninfektion eine lokale anaphylaktische Reaktion verstärken kann.

Einzelne Autoren befaßten sich mit den Veränderungen, welche im Gewebe vor sich gehen. Shwartzman selbst untersuchte Hautstückchen 5 und 24 Stunden nach der i. v. Erfolgsinjektion. In der Hauptsache fand er Venenwandthromben, hyaline Gefäßentartung, Ödem, Gefäßrupturen und hämorrhagische Infiltrationen des umgebenden Gewebes.

Weitere histologische Untersuchungen wurden von Kielanowski und Selzer vorgenommen. Als Folge der präparierenden Hautinjektion fanden sie Ödem, perivaskuläre Leukozytenansammlungen und Venenthromben. Bei positiver Reaktion (S.S.H.-Ph.) sahen sie erheblichen Zufluß von Blut bei starker Kapillarerweiterung und Kapillarrupturen als Ursache der Gewebsblutungen. Diese fanden sich besonders in der Papillarschicht und um die Muskelfasern. Mitunter zeigten sich auch Vakuolenbildungen in den Gefäßendothelien. Die Grenze zwischen dem hämorrhagisch infiltrierten Gewebe und der Umgebung, welche nur Ödem, perivaskuläre Infiltration und einige parietale Venenthromben zeigte, wurde durch die nekrotische Demarkation angezeigt. Diese Autoren erklären sich den Vorgang so, daß durch humorale Kräfte ein starker lokaler Blutzufluß mit örtlicher Blutdrucksteigerung entsteht, hierdurch, sowie durch die Thrombenbildung komme es zu Zirkulationsstörungen, die ihrerseits eine Zerreißung der Gefäßwand bewirken. Weitere Gewebsuntersuchungen wurden von Apitz vorgenommen: Bei einer 6 Stunden alten Blutungsreaktion

läßt sich eine hochgradige Blutung und eine starke leukozytäre Reaktion an der Gefäßwand beobachten. Offenbar liegt eine schwere Gefäßwandschädigung vor. Nekrobiotische Vorgänge sind in diesem Stadium nicht zu erkennen. Nach 24 Stunden ist die Farbe der Blutung vollständig schwarz. Die Hautmuskelbündel werden auseinandergedrängt. Die Bindegewebsfasern sind gequollen. Zwischen den einzelnen Fasern liegen große Erythrozytenmassen. Die erhaltenen Kapillaren und Venen sind mächtig erweitert und in einen Leukozytenmantel eingehüllt. Überall, wo große Leukozytenhaufen liegen, sind auch die Bilder des beginnenden und vollzogenen Zerfalls sichtbar. Im Zentrum sieht man eine strukturlose Masse, in der zahllose Kerntrümmer liegen. Die am Endothel direkt nachweisbaren Schäden sind sehr gering. Später erfolgt die Demarkation gegen das gesunde Gewebe durch eine breite Zone dicht gelagerter Leukozyten.

Verschiedene Autoren versuchten die Pathogenese des S.S.H.-Ph. zu deuten. Nach Bordet hat ein Azetonextrakt aus Kolifiltrat die gleiche Wirkung, wie das Filtrat selbst. Apitz fand eine Nukleoproteinfraktion wirksam. Noch wirksamer war eine durch Alkohol gewonnene biuretnegative Fraktion. Shwartzman selbst stellte die Hypothese auf, daß der präparierende Faktor eine Vulnerabilität der betreffenden Gewebszellen verursache. Gratia und Linz brachten die in Rede stehenden Erscheinungen mit bekannten allergischen Vorgängen (Anaphylaxie, Arthusphänomen) in Beziehung. Übereinstimmend kann man bei anaphylaktischen Vorgängen und beim S.S.H.-Ph. Kapillarstauung, Blutdrucksenkung, Abnahme der Blutplättchen feststellen. Für beide Versuchsanordnungen sind Ratten und Mäuse wenig geeignet. Die gleichen Tiere, die für das Arthusphänomen ungeeignet sind, sind auch zur Auslösung des S.S.H.-Ph. ungeeignet. Andererseits stehen beim S.S.H.-Ph. Hämorrhagien im Vordergrund, beim Arthusphänomen dagegen Ödem und Nekrose. Das Arthusphänomen entwickelt sich langsamer als das S.S.H.-Ph. Schließlich aber zeigen beide Versuchsanordnungen das gleiche entzündliche Gewebsbild.

Die Befunde von Sanarelli—Shwartzman—Hanger haben für die menschliche Pathologie noch keine besondere Bedeutung erlangt, wiewohl schon gelegentlich (Kielanowski und Selzer) darauf hingewiesen wurde, daß ähnliche Vorgänge bei der hämorrhagischen Diathese und bei Infektionskrankheiten eine Rolle spielen könnten.

Im deutschsprachigen Schriftum findet sich ein Hinweis bei Rößle und in den bekannten Lehrbüchern von Kämmerer und von Urbach.

Es war mir nun die Aufgabe gestellt, durch eigene experimentelle Untersuchungen einige Angaben nachzuprüfen und andererseits eine weitere Klärung des Fragenkomplexes anzustreben. Folgende Aufgaben bzw. Fragestellungen wurden bearbeitet:

1. a) Erzeugung eines typischen Sanarelli-Shwartzman-Hanger-Phänomens an der Haut des Kaninchens;
   b) Wie verläuft S.S.H.-Ph. bei vorher mit Schweineserum sensibilisierten Tieren?
   c) Wirkung eines anaphylaktischen Schocks auf eine mit Bakterienfiltrat präparierte Hautstelle?
2. Welchen Einfluß hat
   a) eine i. v. Bakterienfiltratinjektion,
   b) eine i. v. Injektion des spezifischen Allergens auf eine lokale anaphylaktische Reaktion?
3. a) Wirkung einer i. v. Bakterienfiltratinjektion auf eine lokale Infektion?
   b) Wirkung eines anaphylaktischen Schocks auf eine lokale Infektion?
   c) Wirkung einer i. v. Bakterienfiltratinjektion auf eine lokale Infektion bei sensibilisierten Tieren?

Methodik.

Zu den Versuchen wurden Albinokaninchen verwendet, sofern in den Protokollen nicht andere Angaben gemacht werden. Tiere unter 2 kg wurden zu den Versuchen nicht benutzt. Die sensibilisierten Tiere waren mit Schweineserum vorbehandelt worden. Nähere Angaben bei den diesbezüglichen Protokollen. Das frische Schweineblut wurde in einer großen sterilen Flasche aufgesammelt. Nach Absetzen des Serums wurde dieses in Zentrifugengläschen zentrifugiert, abpipettiert und mittels zweckmäßiger Abfüllapparate in Reagensgläschen abgefüllt, durch halbstündiges Erwärmen bei 56 Grad „entgiftet" und dann abgeschmolzen. Das Serum wurde ohne Karbolzusatz im Eisschrank aufbewahrt und frühestens nach 10—14 Tagen benutzt.

Zur Herstellung der Bakterienfiltrate wurde nach einigen Vorversuchen ausschließlich ein Meningokokkenstamm benutzt, welcher dem Untersuchungsmaterial des Bakteriologischen Laboratoriums der Med. Klinik entstammte. Der Stamm wurde auf 2,5 % Fleischwasseragar mit 30 % Aszitezusatz gezüchtet. Nach spätestens 2 Tagen wurden die weiteren Passagen angelegt. Zur Gewinnung der notwendigen Filtratmengen wurden Kolleschalen

mit dem gleichen Aszitesagar gegossen. Die Schalen wurden von 20—24stündigen Schrägagarkulturen mit der Platinöse abgeimpft. Nach etwa 20 Stunden wurde der dichte Rasen mit 4 ccm 0,9%iger Kochsalzlösung mit 0,2 % Phenolzusatz durch Hin- und Herschwenken abpipettiert, eine Stunde scharf zentrifugiert, die überstehende Flüssigkeit durch Berkefeld „V"-Filter filtriert und in Reagensgläschen abgeschmolzen und dann im Eisschrank aufbewahrt. Seitzfilter und Hartglasfilter (von der Firma Schott und Gen., Jena) waren für diesen Zweck ungeeignet. Filtrate, die mehrere Wochen im Eisschrank gelegen hatten, waren noch voll wirksam.

I. a) Erzeugung eines typischen Sanarelli-Shwartzman-Hanger-Phänomens an der Haut.

Im allgemeinen wurde Kaninchen 0,1 ccm eines nach vorstehender Methodik gewonnenen Meningokokkenfiltrates i. c. injiziert. Die kleinen knopfförmigen Injektionsquaddeln resorbieren sich sehr rasch (1—2 Stunden). Nach wenigen Stunden (ca. 2—3 Stunden) bildet sich in den meisten Fällen eine „Primärreaktion" aus; d. h. es kommt an der Injektionsstelle zu einer Infiltration mit peripherer Rötung. Nach 24 Stunden ist diese Primärreaktion schon abgeklungen oder nur noch an einem kleinen Erythem erkennbar. Der Durchmesser der Primärreaktion (1—2 cm) schwankt bei den einzelnen Tieren und hängt auch von der Menge des eingespritzten Filtrates ab. Blutungen irgendwelcher Art wurden bei den Primärreaktionen makroskopisch nie beobachtet. Über die Natur dieser Primärreaktion ist bisher nur wenig bekannt. Handelt es sich hierbei um eine primäre Giftwirkung oder um eine „gruppenallergische" Reaktion, wie Hanger meint? Weitere Versuche, insbesondere histologische Untersuchungen zur Klärung dieser Frage sind noch im Gange. Wurde ca. 8—48 Stunden nach der i. c. Injektion Filtrat i. v. reinjiziert, so trat an der i. c. Injektionsstelle eine deutliche Schwellung in Erscheinung. In der geröteten Haut zeigten sich kleine Petechien (mitunter schon nach 2 Stunden). Bei halbstündiger Beobachtung konnte man eine rasche Zunahme der Blutungen feststellen, so daß nach 4—6 Stunden etwa ein markstückgroßer Bezirk mit konfluierenden Hämorrhagien festzustellen war; manchmal entstanden auch größere Blutungen, die absackten. Nach 24—48 Stunden bildete sich eine trockene zentrale Nekrose aus (298, 299, 302, 257, 447, 448, 453, 437, 433, 434, 469, 481, 482, 485, 490, 492, 493, 433, 495, 496, 497, 498). Nur bei einem Tier (446) blieb bei dieser Versuchsanordnung das S.S.H.-Ph. aus.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543516_0002

mit Serum, impfte dann eine Bakteriensuspension in die Wand einer Darmschlinge und injizierte bald darauf das Serum nochmals i. v. An der Darmschlinge entstand eine entzündliche nekrotische Reaktion „als ob der dort deponierte Bakterienstoff die allgemeine allergische Reaktion angezogen und fixiert hätte".

Fassen wir das Ergebnis der bisherigen Versuche zusammen, so läßt sich feststellen, daß

1. bei Kaninchen mit großer Regelmäßigkeit eine hämorrhagische Hautreaktion S.S.H.-Ph. ausgelöst werden kann, wenn man den Tieren 0,1 ccm oder noch geringere Mengen eines wirksamen Meningokokkenfiltrates i. c. appliziert und 24 Stunden später dieses Filtrat i. v. reinjiziert. Aus der Literatur ist bekannt, daß hierzu nicht das homologe Filtrat injiziert werden muß, sondern daß auch heterologe Filtrate verwendet werden können.
2. Bei sensibilisierten Tieren (z. B. mit Schweineserum) sind die hämorrhagischen Reaktionen bei sonst gleicher Versuchsanordnung deutlich verstärkt (parallergische Erscheinung).
3. Bei mit Schweineserum sensibilisierten und mit Bakterienfiltrat i. c. präparierten Tieren ruft eine i. v. Schweineseruminjektion eine ödematöse, hämorrhagische Reaktion an der präparierten Hautstelle hervor. Es ist noch unklar, ob es sich hier um eine fixierte allergische Reaktion im Sinne Kneppers oder um ein typisches S.S.H.-Ph. handelt.

II. a) Einfluß einer i. v. Filtratinjektion auf eine örtliche, anaphylaktische Reaktion.

In weiteren Versuchen wurde die Wirkung einer i. v. Bakterienfiltratinjektion auf eine anaphylaktische Reaktion in der Haut untersucht. Die betreffenden Tiere wurden durch 4malige s. c. Injektion von je 2 ccm Schweineserum im Abstand von 4 Tagen sensibilisiert. Den sensibilisierten Tieren wurde in die rasierte Rückenhaut i. c. 0,1, 0,01 und 0,001 ccm Serum eingespritzt, so daß eine typische lokale anaphylaktische Reaktion entstand. 24 Stunden später bekamen die Tiere pro kg 1 ccm Meningokokkenfiltrat i. v. Der Erfolg war, daß nun an den Hautinjektionsstellen Hämorrhagien auftraten (314, 328, 321, 420, 421, 425), (Kontrollen: 423, 422, 429). Die Kontrolltiere blieben ohne i. v. Filtratinjektion, um den Ablauf des reinen Arthusphänomens zu beobachten. Tabelle II gibt als Beispiel das Protokoll eines einschlägigen Versuchs wieder.

Regelmäßig kam es bei den Versuchstieren zu großen Blutungen an der örtlichen anaphylaktischen Reaktion in der Haut mit nachfolgender Nekrose, während bei den Kontrolltieren lediglich kleine Petechien beobachtet wurden, die ohne Nekrosebildung abheilten.

II. b) Einfluß einer i. v. Injektion des spezifischen Allergens auf eine lokale anaphylaktische Reaktion.

Injiziert man statt wie im vorstehenden Versuch II. a) Bakterienfiltrat, das zur Vorbehandlung benutzte Antigen (Schweineserum) i. v., so ist die Wirkung auf die lokale anaphylaktische Reaktion gleichartig, wie schon Apitz zeigen konnte (Tiere 312, 313, 316, 317, 320). Es kommt auch hierbei zu einer mehr oder weniger großen Blutung in den Ödembezirk der präparierten Hautstelle. Allerdings wurden bei dieser Versuchsanordnung nicht so regelmäßige Ergebnisse erzielt wie mit Filtrat. In einem Versuch mit 5 Tieren wurde nur bei 2 Tieren eine hämorrhagische Reaktion ausgelöst.

Aus der Gegenüberstellung der Versuche II. a) und II. b) ergibt sich also, daß eine in der Haut ablaufende Antigen-Antikörperreaktion die gleichartige präparierende Wirkung ausüben kann wie ein geeignetes Bakterienfiltrat und daß eine intravasal ablaufende Antigen-Antikörperreaktion das Blutungsphänomen ebenso hervorrufen kann wie ein i. v. injiziertes Bakterienfiltrat.

II.

In den nachfolgenden Versuchen sollte geprüft werden, in welchem Umfange die vorher gewonnenen Ergebnisse auch bei lokalen Infektionen zutreffen.

In einigen orientierenden Vorversuchen mit 1. Koli, 2. Staphylokokken, 3. hämolytischen Streptokokken und 4. Pneumokokken konnte ermittelt werden, daß 1. und 2. durchaus für den beabsichtigten Zweck geeignet waren. Es ergab sich auch bei den Infektionsversuchen, daß bei vorher mit Schweineserum sensibilisierten Tieren die Reaktion stärker war als bei nicht sensibilisierten Tieren.

III. a) Wirkung einer i. v. Bakterienfiltratinjektion auf eine lokale Infektion.

4 Tiere des gleichen Wurfes wurden mit 0,2 ccm einer 10fach verdünnten, 24stündigen Kolibouillonkultur i. c. infiziert (Tiere 463, 468, 464, 467).

Nach 24 Stunden zeigten die Tiere etwa gleichartige Reaktionen: ca. markstückgroße, flache Infiltrate mit rötlicher Verfärbung der Haut. Nach 48 Stunden waren die entzündlichen Veränderungen schon geringer geworden.

Tier 468 bekam 48 Stunden nach der Infektion 3 ccm Filtrat i. v. Nach 6 Stunden typisches S.S.H.-Ph. an der Infektionsstelle, während bei den 3 andern Tieren keine wesentliche Veränderung zu bemerken war. Einen Tag später, also am 3. Tag nach der Infektion bekam Tier 464 die gleiche Filtratmenge i. v. Nach 3 Stunden zeigten sich an der vorher kaum mehr sichtbaren Infektionsstelle kleine Hämorrhagien und kleine linsenförmige Nekrosen. Bald darauf wurde das Tier tot aufgefunden. Wiederum 2 Tage später (am 5. Tage nach der Infektion) bekam Tier 467 die gleiche Filtratmenge i. v. Irgendein Einfluß auf die Infektionsstelle wurde jetzt nicht mehr festgestellt. An der Haut zeigte sich bei diesem und dem Kontrolltier 463 ein kleines, linsenförmiges, hartes Knötchen als Restzustand der Infektion.

Dieser Versuch beweist in Übereinstimmung mit verschiedenen Literaturangaben, daß an lokalen Hautinfektionsstellen durch i. v. Injektion eines heterologen Bakterienfiltrates Blutungen mit nachfolgender schwerer Nekrose verursacht werden können. Mit Staphylokokken ergaben sich gleichartige Versuchsergebnisse.

III. b) Wirkung eines anaphylaktischen Schocks auf eine lokale Infektion.

Es wurde nun weiter untersucht, wie die Auslösung einer intravasalen, anaphylaktischen Reaktion auf eine lokale Hautinfektion wirkt. 2 sensibilisierte Tiere (431, 435) und ein frisches Tier (436) wurden mit je 0,1 ccm einer 24stündigen Kolibouillonkultur in der Verdünnung 1:10, 1:100, 1:1000 i. c. infiziert.
Befund nach 24 Stunden:

a) sensibilisierte Tiere:

1:10: entzündliches Ödem in der Ausdehnung von 1,5:2,5 cm.

1:100: etwa markstückgroße Schwellung und diffus begrenzte schwache Rötung.

1:1000: lediglich pfennigstückgroße rötlich verfärbte Hautstelle.

b) nichtsensibilisiertes Tier:

1:10: nach 24 Stunden flache Schwellung in der Ausdehnung 1,5:2,5 cm, Reaktion deutlich geringer als bei den sensibilisierten Tieren.

1:100: zehnpfennigstückgroße flache Schwellung und angedeutete Rötung.

1:100: nur angedeutete rötliche Verfärbung der Hautstelle.

Die Reaktion war bei dem nichtsensibilisierten Tier wieder deutlich geringgradiger als bei den sensibilisierten Tieren (Parallergie).

Das sensibilisierte Tier (431) und das nichtsensibilisierte Tier (436) bekam jetzt 3 ccm Schweineserum i. v. Sichtbare Schockerscheinungen traten nicht auf. Der weitere Verlauf dieses Versuches ist aus Tabelle III ersichtlich.

Tabelle III: Wirkung einer intravasalen Antigen-Antikörperreaktion auf eine lokale Hautinfektion.

0,1 ccm Kolibouillonkultur i. c.	Tier 431: mit Schweineserum sensib. Tier.	Tier 435: mit Schweineserum sensib. Tier	Tier 436: normales Tier.
Verdünnung 1:10	Entzündl. Ödem 1,5:2,5 cm	Entzündl. Ödem 1,5:2,5 cm	Flache Schwellung 1,5:2,5 cm.
	Schweineserum i. v.	Kein Schweineserum.	Schweineserum i. v.
Nach 6 Stunden:	Großes Infiltrat mit Randödem. Im Zentrum etwa zehnpfenniggroße Blutung.	Abgesacktes Ödem.	Markstückgroße ödematöse Schwellung und Rötung.
Nach 24 Stunden:	Ödematöse Schwellung unverändert. Die zentrale flächenhafte Hämorrhagie noch deutlicher.	Ödem wesentlich zurückgegangen.	Markstückgroße flache Schwellung und Rötung.
In den nächsten Tagen:	Allmählicher Rückgang. Nach acht Tagen noch erbsengroße Nekrose.	Rückgang. Keine Hämorrhagie, keine Nekrose.	Abklingen: keine Hämorrhagie und Nekrose.
Verdünnung 1:100	Etwa markstückgroße diffus begrenzte schwache Rötung.	Etwa markstückgroße diffus begrenzte schwache Rötung.	Zehnpfenniggroße flache flache Schwellung und Rötung.
	Schweineserum i. v.	Kein Schweineserum.	Schweineserum i. v.
Nach 6 Stunden:	Ödematöse Schwellung und intensive Rötung.	Flache ödematöse Schwellung und Rötung.	Keine Veränderung.
Nach 24 Stunden:	Pfenniggroße diffuse Rötung.	Nur geringe Rötung. Keine Blutung und Nekrose.	Noch pfenniggroße flache Schwellung und Rötung.
Verdünnung 1:1000	Lediglich pf.-gr. rötliche Verfärbung.	Flache Schwellung und Rötung.	Nur angedeutete rötliche Verfärbung.
	Schweineserum i. v.	Kein Schweineserum.	Schweineserum i. v.
Nach 6 Stunden:	ca. pfenniggroße livide Verfärbung	Blasse Rötung.	Rötung etwas intensiver.
Nach 24 Stunden:	o. B.	o. B.	Noch angedeutete rötliche Verfärbung.

Aus diesem Versuch ergibt sich, daß ebenso wie bei der Vorbehandlung der Haut mit Bakterienfiltrat, auch bei einer lokalen Hautinfektion durch Ablauf einer anaphylaktischen Reaktion in der Blutbahn, an der Infektionsstelle eine starke ödematös-infiltrative hämorrhagische Entzündung mit nachfolgender Nekrose verursacht werden kann.

III. c) Wirkung einer i. v. Bakterienfiltratinjektion auf lokale Infektion bei sensibilisierten Tieren.

Wurde vorstehender Versuch in der Weise abgewandelt, daß bei einem mit Schweineserum sensibilisierten Tier, das i. c. infiziert worden war, Meningokokkenfiltrat statt des zur Sensibilisierung benutzten Schweineserums i. v. injiziert wurde, so war die Filtratinjektion insofern etwas weniger wirksam, als bei Koliverdünnung 1:1000 sich makroskopisch kein Einfluß bemerkbar machte. Bei der Verdünnung 1:10 trat aber wiederum innerhalb 6 Stunden eine zentrale Blutung an der Infektionsstelle auf, und nach 24 Stunden zeigte sich außerdem eine zentrale Nekrose. Vergleicht man die beim sensibilisierten Tier durch i. v. Filtratinjektion hervorgerufene Wirkung auf eine lokale Infektion (Tier 417) mit der durch intravenöse Injektion des spezifischen Antigens hervorgerufenen Veränderung, so zeigt sich wiederum der gleiche Unterschied wie bei I. b) und I. c) und II. a) und II. b). Im ersteren Falle scheint die Blutungsreaktion, im zweiten Falle die Ödembildung zu überwiegen.

Zusammenfassung.

1. Bei Kaninchen kann mit großer Regelmäßigkeit eine hämorrhagische Hautreaktion (S.S.H.-Ph.) ausgelöst werden, wenn man den Tieren 0,1 ccm oder noch geringere Mengen eines wirksamen Meningokokkenfiltrates i. c. appliziert und 24 Stunden später dieses Filtrat i. v. reinjiziert. Aus der Literatur ist bekannt, daß hierzu nicht das homologe Filtrat injiziert werden muß, sondern daß auch heterologe Filtrate verwendet werden können.

2. Bei sensibilisierten Tieren (z. B. mit Schweineserum) sind die hämorrhagischen Reaktionen bei sonst gleicher Versuchsanordnung deutlich verstärkt (parallergische Erscheinung).

3. Bei mit Schweineserum sensibilisierten und mit Bakterienfiltrat i. c. präparierten Tieren ruft eine i. v. Schweineseruminjektion eine ödematöse, hämorrhagische Reaktion an der präparierten Hautstelle hervor. Es ist noch unklar, ob es sich hier um eine fixierte allergische Reaktion im Sinne Kneppers oder um ein typisches S.S.H.-Ph. handelt.

4. Bei mit Schweineserum sensibilisierten und mit dem homologen Serum i. c. präparierten Tieren ruft eine i. v. Meningokokkenfiltratinjektion starke Blutungen an der örtlichen anaphylaktischen Reaktion der Haut mit nachfolgender Nekrose hervor. Bei den Kontrolltieren, die ohne i. v. Filtratinjektion blieben, traten lediglich kleine Petechien auf, die ohne Nekrosebildung abheilten.

5. Bei mit Schweineserum sensibilisierten und mit dem homologen Serum i. c. präparierten Tieren ruft eine i. v. Injektion des spezifischen Antigens eine mehr oder weniger große Blutung in den Ödembezirk der präparierten Hautstelle hervor. Allerdings sind die Ergebnisse nicht so regelmäßig wie mit Filtrat.

6. An einer mit Koli oder Staphylokokken infizierten Hautstelle ruft eine 48 Stunden nach der Infektion erfolgte i. v. Injektion eines heterologen Bakterienfiltrates Blutungen mit nachfolgender schwerer Nekrose hervor.

7. Erfolgt die i. v. Filtratinjektion 5 Tage nach der Infektion, d. h. nach deutlichem Rückgang der Entzündung, so konnte kein Einfluß mehr auf die lokale Infektion festgestellt werden.

8. Bei sensibilisierten Tieren verursacht eine in der Blutbahn ablaufende Antigen-Antikörperreaktion eine starke ödematös-infiltrative, hämorrhagische Entzündung mit nachfolgender Nekrose an der lokalen Infektionsstelle.

9. Vergleicht man die beim sensibilisierten Tier durch i. v. Filtratinjektion hervorgerufene Wirkung auf eine lokale Infektion mit der durch i. v. Injektion des spezifischen Antigens hervorgerufenen Veränderung, so scheint im ersten Falle die Blutungsreaktion, im zweiten Falle die Ödembildung zu überwiegen.

Literaturverzeichnis.

Apitz: Über hämorraghische Hautreaktionen nach örtlicher Umstimmung. Zschr. f. Exp. Medizin. Bd. 89. 699. 1933.

— Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate nach Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen. Virchows Archiv Bd. 293, S. 1.

Alechinsky, A.: Neue Beobachtungen bezüglich des Sanarelli-Shwartzman-Phänomens. C. r. Soc. biol. I. 1496. 1935.

— Ergänzende Mitteilung zum Sanarelli-Shwartzman-Phänomen. C. r. Soc. biol. II. 1199. 1935.

— Idendität des Sanarelli-Phänomens und des Shwartzman-Phänomens. Ann. Igiene 45. 673. 1935.

Bordet, F.: Die nicht-spezifische Allergie. Kongr. Ztbl. Bd. 87. 471. 1936.

— Beitrag zur Kenntnis der Allergie. II. Ref. Kongr. Ztbl. Inn. Med. Bd. 90. 13. 1937.

— Zur unspezifischen Allergie. C. r. Soc. biol. I. 1251. 1931.

— Tuberkulinallergie und Shwartzman-Phänomen. C. r. Soc. biol. I. 1255. 1935.

— Shwartzman-Sanarelli-Phänomen und Allergie. C. r. Soc. biol. III. 572. 1933.

— Mechanismus des Shwartzman-Phänomens. C. r. Soc. biol. III. 574. 1933.

— Vorgang der unspezifischen Allergie und Shwartzman-Phänomen. C. r. Soc. biol. III. 836. 1934.

Bock, H.: Experimentelle Untersuchungen über das Shwartzman-Phänomen. Ztbl. f. Bakt. Bd. 125. 435. 1932.

Boquet, F.: Auslösung des Shwartzman-Phänomens mit Pasteurellekulturen. C. r. Soc. biol. II. 56. 1935.

Gratia, A., und Linz, R.: Shwartzman-Phänomen bei Hautinfektionen. C. r. Soc. biol. II. 1579. 1931.

— Sanarelli- und Shwartzman-Phänomen bei Impfung mit Neurovaccinvirus und Virus fixe (Wut). C. r. Soc. biol. III. 425. 1931.

— Shwartzman-Phänomen und Anaphylaxie. C. r. Soc. biol. II. 236. 1931.

— Weitere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Shwartzman-Phänomen und Anaphylaxie. C. r. Soc. biol. II. 902. 1931.

— Über das Shwartzman-Phänomen. C. r. Soc. biol. I. 1290. 1931.

— Shwartzman-Phänomen und primäre Giftigkeit. C. r. Soc. biol. I. 1293. 1931.

— Passive Übertragung des Shwartzman-Phänomens. C. r. Soc. biol. II. 234. 1931.

— Welches ist die kürzeste Frist zur Präparierung der Haut für das Shwartzmann-Phänomen. C. r. Soc. biol. II. 1580. 1931.

Gratia: Shwartzman-Phänomen und Infektion mit Vaccinevirus. C. r. Soc. biol. III. 238. 1931.

— Shwartzman-Phänomen und Meerschweinchensarkom. C. r. Soc. biol. III. 427. 1931.

— Shwartzman-Phänomen und Arthus-Phänomen. C. r. Soc. biol. I. 585. 1932.

— Beziehungen zwischen Shwartzman- und Arthus-Phänomen (2. Mitteilung). Ann. de Pasteur 50. 89. 1933.

Groß, H.: Über das Shwartzman-Allergiephänomen. Ztbl. f. Bakt. 122. 96. 1931.

Hanger, F. M.: Allergische Reaktion durch Antigen bei Kaninchen. Proc. f. exp. Biol. a. Med. Bd. 25. 230. 1927/28.

— Die Wirkung der i. v. Injektion von Bakterienfiltrat auf Hauttest und örtliche Infektion. Proc. f. exp. Biol. a. Med. 25. 775. 1927/28.

Karsner, H., Ecker, E., und Jackson, E.: Shwartzman-Phänomen im Kaninchenmagen. Proc. f. exp. Biol. a. Med. 29. 319. 1931/32.

Kämmerer, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankung. München: J. T. Bergmann. 1926.

— Zur Klinik der allergischen Krankheiten. Med. Kl. 1175. 1930.

Kielanowski, T., und Selzer, A.: Histologische Untersuchungen der hämorrhagischen Shwartzman-Reaktion. C. r. Soc. biol. I. 648. 1934.

Moritz, A. R., und Morley, J. D.: Shwartzman-Phänomen in Kniegelenken bei Kaninchen. Proc. f. exp. Biol. Medicin. 29. 321. 1931/32.

Plaut, F.: Über die Auslösung des Shwartzman-Phänomens mit Pallidakulturen. Kl. Wschr. II. 1586. 1932.

— Untersuchungen über das Shwartzman-Phänomen. Ztschr. f. Immunitätsforschung Bd. 83. 490. 1934.

Rößle: Die geweblichen Äußerungen der Allergie. Wien. Kli. Wo. Nr. 20/21. 1932.

Sanarelli, G.: Die experimentelle Cholera. Ann. de Pasteur Bd. 38. 11. 1924.

Shwartzman, G.: Ein neues Phänomen mit Hautreaktion bei Typhusfiltraten. Proc. f. exp. Biol. a. Med. 25. 560. 1927/28.

— Hautreaktionen durch Typhus-Kulturfiltrate. Journ. exp. Med. 48. 247. 1928.

— Wirkung von Immunserum auf das Phänomen der örtlichen Hautentzündung durch Typhuskulturfiltrat. Proc. f. exp. Biol. a. Med. 26. 131. 1928/29.

— Phänomen der örtlichen Hautenzündung bei Kulturfiltraten verschiedener Mikroorganismen. Proc. f. exp. Biol. a. Med. 26. 207. 1928/29.

— Verbesserte Methode zur Bereitung von Typhustoxin, die für lokale Hautreaktionen notwendig sind. Proc. f. exp. Biol. a. Med. 26. 843. 1928/29.

— Studien über die toxische Substanz des Typhus-Bazillus. J. exp. Med. 50. 513. 1929.

— Herstellung der toxischen Meningokokkensubstanz für die Hautreaktion. Journ. Infekt. diss. 45. 232. 1929.

— Ammoniumsulfat-Präcipitat aus Typhusbazillenfiltrat zur Hautreaktion. Journ. Inf. diss. 45. 283. 1929.

Shwartzman, G.: Wirkung von Sera auf die Hautreaktion durch Typhus-Kulturfiltrat. Journ. exp. Med. 49. 593. 1929.
— Übereinstimmung der lokalen Hautreaktionsphänomene mit verschiedenen Bakterienfiltraten. Journ. exp. Med. 51. 571. 1930.
— Lokale Hautreaktivität für verschiedene bakterielle Kulturfiltrate. Klin. Wschr. II. 1925 und 1974. 1930.
— Die Wirkung verschiedener Bakterien bei dem Haut-Phänomen durch Bakterienfiltrate. Journ. expd. Med. 52. 781. 1930.
— Giftfaktor im Blutserum. Journ. exp. Med. 56. 291. 1932.
— Entstehung des Reaktionsfaktors in vivo. Journ. exp. Med. 56. 687. 1932.
— Hautreaktion mit Bakterienfiltrat und seine Beziehung zur bakteriellen Anaphylaxie. Journ. exp. Med. 57. 859. 1933.
— Das Phänomen der lokalen Reaktionsbereitschaft der Haut auf Bakterienfiltrate: Auslösung der lokalen Reaktionsbereitschaft auf dem Wege über das Gefäßsystem. Journ. exp. Med. 62. 621. 1935. mung. Zschr. f. exp. Med. Bd. 89. 699. 1933.

Lebenslauf.

Am 23. März 1912 wurde ich als Sohn der Eheleute Johann Starkmann und Frau Elisabeth, geb. Brünner, in Würzburg geboren. Ich besuchte vier Jahre die Volksschule und trat dann an das Realgymnasium Würzburg über, wo ich im Frühjahr 1932 das Zeugnis der Reife erhielt. In Würzburg studierte ich elf Semester Medizin und legte am Ende des fünften Semesters die medizinische Vorprüfung ab. Das Staatsexamen beendete ich am 15. Nov. 1937.

H. Starkmann.